

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication : **2 768 146**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **97 11076**

⑤① Int Cl<sup>6</sup> : C 07 D 209/60, C 07 D 209/42, A 61 K 31/40

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 05.09.97.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 12.03.99 Bulletin 99/10.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL SOCIETE ANONYME —  
FR.

⑦② Inventeur(s) : BERNARD BRUNO, GERST  
CATHERINE, GALEY JEAN BAPTISTE, DALKO  
MARIA et PICHAUD PATRICK.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ NOUVEAUX COMPOSES DE LA FAMILLE DES INDOLE-CARBOXYLIQUES ET LEUR UTILISATION.

⑤⑦ L'invention concerne de nouveaux composés de la famille des indole-carboxyliques, les compositions les contenant ainsi que l'utilisation à titre de principe actif, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'une quantité efficace d'au moins un de ces composés, ce composé ou ces compositions étant destinés à traiter les désordres liés à une suractivité de la 5 $\alpha$ -réductase. Ces composés ou les compositions les contenant sont plus particulièrement destinés à traiter les désordres androgéno-dépendants comme par exemple la séborrhée et/ou l'acné et/ou l'hirsutisme et/ou l'alopecie androgénétique.

FR 2 768 146 - A1



La présente invention concerne de nouveaux composés de la famille des indole-carboxyliques, les compositions les contenant ainsi que l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un de ces composés pour traiter les désordres liés à une suractivité de la 5 $\alpha$ -réductase et plus particulièrement les désordres androgéno-dépendants.

Les androgènes sont des hormones définies comme appartenant à la famille des stéroïdes possédant une structure spécifique.

Les androgènes agissent à de nombreux sites du corps humains et interviennent par là même dans un grand nombre de désordres parmi lesquels on peut citer les carcinomes prostatiques, l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'acné, l'hirsutisme, la séborrhée, l'alopecie androgénique, les chéloïdes et les adhésions, le syndrome polycyclique ovarien, le syndrome prémenstruel, le cancer du poumon chez l'homme, la puberté précoce, la maladie de Fox et Fordyce.

Les androgènes sont des substances lipidiques qui traversent facilement les membranes cellulaires. Le mécanisme d'action des androgènes se fait par l'interaction avec un récepteur qui leur est spécifique : le récepteur aux androgènes.

La testostérone apparaît comme l'androgène majeur. Les voies métaboliques des androgènes, de la testostérone en particulier, sont aujourd'hui bien connues.

Une des voies métaboliques de la testostérone est sa conversion par la 5 $\alpha$ -réductase en dihydrotestostérone (DHT). La testostérone et la DHT se lient au récepteur aux androgènes, mais la DHT présente une affinité beaucoup plus élevée pour ce récepteur que la testostérone. De plus la liaison DHT/récepteur est beaucoup plus stable que la liaison testostérone/récepteur.

Deux isoformes de la 5 $\alpha$ -réductase ont été à ce jour isolées et clonées. La 5 $\alpha$ -réductase de type 1 est majoritairement exprimée dans la peau et les différents compartiments du follicule pileux particulièrement dans les kératinocytes de l'épiderme et/ou du follicule, dans les cellules de la papille dermique, la gaine externe du follicule pileux, la glande sébacée et dans les glandes sudoripares.

La 5 $\alpha$ -réductase de type 2 est plutôt exprimée dans l'épididyme, les vésicules séminales, la prostate, la peau génitale foetale ou encore la gaine interne du follicule pileux ou dans les fibroblastes de la peau génitale adulte.

La 5 $\alpha$ -réductase de type 1 étant majoritairement exprimée dans la peau et les différents compartiments du follicule pileux, le développement d'inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 représente une approche de choix pour traiter les désordres androgéno-dépendants, qu'ils se manifestent au niveau de la peau ou du follicule pileux.

Depuis longtemps on a cherché à développer des inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase comme traitement des désordres liés aux androgènes. Dans cet ordre d'idée de nombreux composés ont été proposés. A ce jour, deux classes d'inhibiteurs ont été synthétisées : les inhibiteurs stéroïdiens et les inhibiteurs non-stéroïdiens (voir à cet égard l'article de Chen et col. "The 5 $\alpha$ -reductase system and its inhibitors" (Dermatology 1996 ; 193 : 177-184)).

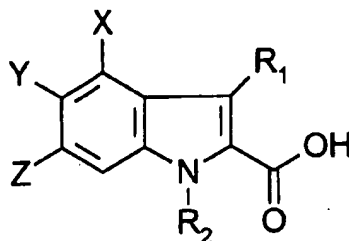
Parmi les inhibiteurs stéroïdiens on peut citer les dérivés 6-azasteroïdes et surtout les dérivés 4-azasteroïdes, dont le [17 $\beta$ -(N-tert-butylcarbamoyle)-4-aza-5 $\alpha$ -androstan-1-en-3-one] (finastéride), un inhibiteur spécifique de l'isotype 2 et le 7 $\beta$ -méthyl-4-aza-cholestan-3-one (MK-386) un inhibiteur spécifique de l'isotype 1. L'inconvénient des inhibiteurs stéroïdiens est qu'ils présentent des effets secondaires non-négligeables qui rendent leur utilisation délicate.

Parmi les inhibiteurs non-stéroïdiens on peut citer certains dérivés de l'acide benzoylaminophénoxybutanoïque, des benzoquinolines tels que letrans-8-chloro-4-méthyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]quinolin-3-one (LY191704), le 4-[3-(-[bis(4-isobutylphenyl)méthylamino]-benzoyl)-1H-indol-1-yl]butyric acid (FK143), des acides gras polyinsaturés, des cations tels que le cuivre et le zinc, et des dérivés de l'épicatéchine. De même il a été décrit des dérivés d'indole comme par exemple dans les demandes EP-458207, EP-511477, EP-600084, EP-628040, WO-9113060, WO-9302050, WO-9302051, WO-9305019, WO-9316996, WO-9427990, WO-9505375, WO-9523143, JP-07304736, JP-07188164.

La classe des dérivés indole-carboxyliques a été peu décrite. Holt et collaborateurs (J. Med. Chem., 1995, 38: 13-15) ont décrit des molécules qui présentent une forte activité inhibitrice vis-à-vis de la 5 $\alpha$ -réductase de type 2.

Après de long travaux la demanderesse a découvert de nouveaux dérivés indole-carboxyliques qui sont des inhibiteurs spécifiques de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 ou de type 2, ou qui peuvent être considérés comme des inhibiteurs mixtes c'est à dire présentant une activité inhibitrice marquée sur les deux formes.

Ainsi, l'invention a pour objet un dérivé d'indole-carboxylique répondant à la formule générale (I) :



Formule I

5

dans laquelle X et Y

- représentent un atome d'hydrogène ou un radical  $-O-CHR_3R_4$ , dans lequel  $R_3$  est un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons et  $R_4$  est un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons, ou  $R_3$  et  $R_4$  pris ensemble forment avec l'atome de carbone un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;
- étant entendu que X et Y ne peuvent être simultanément soit un atome d'hydrogène soit un radical  $-O-CHR_3R_4$  ;
- ou forment pris ensemble, avec les 2 atomes de carbone les portant, un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone ;

15

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-O-R_5$  dans lequel  $R_5$  est un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$  ;

20

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$ , éventuellement substitué ;

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical  $-CHR_3R_4$ , dans lequel  $R_3$  et  $R_4$  ont les définitions précédentes ;

25

ou ses esters ou ses isomères optiques, seuls ou en mélange en toutes proportions, ses formes acylées ou encore ses sels pharmaceutiquement acceptables.

30

Par hétérocycle, on entend de préférence selon l'invention un cycle incluant éventuellement un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et particulièrement la pyridine, l'imidazole, le tétrahydrofuranne ou le furanne. Un hétérocycle particulièrement préféré selon l'invention est la pyridine.

Par radical alkyle en  $C_1 - C_6$ , on entend de préférence selon l'invention les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Préférentiellement selon l'invention, le radical alkyle est en  $C_1 - C_4$  et est choisi  
5 parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tertibutyle et plus particulièrement les radicaux méthyle ou éthyle.

Par radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$ , on entend de préférence selon l'invention les radicaux alkyles-aryles ayant de 6 à 12 atomes de carbone, définition dans  
10 laquelle le terme aryle s'entend comme un cycle aromatique ayant 5 ou 6 atomes de carbone ou un hétérocycle aromatique ayant 5 ou 6 atomes chaînés. Préférentiellement selon l'invention, le radical aralkyle est en  $C_7 - C_{10}$ . Un radical aralkyle particulièrement préféré selon l'invention est le radical benzyle.

15 Par un radical phényle substitué, on entend de préférence selon l'invention le radical phényle substitué par un groupement cyano ( $-CN$ ), un groupement trifluorométhyle ( $-CF_3$ ), un radical méthoxy ( $-O-CH_3$ ) ou un atome d'halogène. L'atome d'halogène peut être choisi parmi le chlore, le brome, le fluor, l'iode. Un radical phényle substitué particulièrement préféré selon l'invention est le radical  
20 phényle substitué par un groupement trifluorométhyle ( $-CF_3$ ).

Selon une forme de réalisation particulière de l'invention,  $R_1$  est préférentiellement un radical méthyle.

25 Selon une autre forme de réalisation de l'invention,  $R_1$  est un radical benzyle.

Selon une forme de réalisation particulière de l'invention,  $R_2$  est préférentiellement un radical méthyle.

30 Selon une autre forme de réalisation de l'invention,  $R_2$  est un radical di-3,5-(trifluorométhyl)benzyle.

Lorsque  $R_3$  est un radical phényle substitué,  $R_3$  est préférentiellement un radical di-3,5-(trifluorométhyl)phényle.

35 Lorsque  $R_3$  est un hétérocycle,  $R_3$  est préférentiellement une pyridine.

Lorsque  $R_4$  est un radical phényle substitué,  $R_4$  est préférentiellement un radical

di-3,5-(trifluorométhyl)phényle.

Lorsque  $R_4$  est un hétérocycle,  $R_4$  est préférentiellement une pyridine.

- 5 Selon une forme de réalisation particulière de l'invention,  $R_5$  est préférentiellement un radical méthyle.

Selon une autre forme de réalisation de l'invention,  $R_5$  est un radical éthyle.

- 10 On peut citer comme composés de formule (I) :  
l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 5-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
15 l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 5,6-bis-benzyloxy-3-méthyl-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 5-(4-méthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-  
20 méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
l'acide 3-benzyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
l'acide 3-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique.

- 25 Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement :  
l'acide 5-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
l'acide 3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
30 l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique.

Un deuxième objet de l'invention concerne des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, particulièrement dermatologiques, qui comprennent au moins un des composés répondant à la formule (I) définis ci-dessus.

- 35 Bien entendu les compositions selon l'invention peuvent comprendre les composés de formule (I) seuls ou en mélanges en toutes proportions.

La quantité de composés de formule (I) contenue dans les compositions de l'invention est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

5 Pour donner un ordre de grandeur, si la composition est une composition cosmétique, elle peut contenir au moins un composé de formule (I) en une quantité représentant de 0,001% à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 2% du poids total de la composition.

10

Pour donner un ordre de grandeur, si la composition est une composition pharmaceutique, elle peut contenir au moins un composé de formule (I) en une quantité représentant de 0,001% à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 5% du poids total de

15

la composition.

La composition peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive). Selon le mode d'administration, la

20 composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

20

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou

25 sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

30

Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol

35 comprenant également un agent propulseur sous pression.

La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampoing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment

teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire, etc.

5

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

10

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

15

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme d'une composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

20

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5% à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3% à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

25

Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90% du poids total de la composition.

30

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de

35



0,01% à 10% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

- Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).
- 10 Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose<sup>R</sup> 63 par la société Gattefosse.

- Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.
- 15

- Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.
- 20

- 25 La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

- 30 Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

- Selon l'invention la composition peut associer au moins composé de formule (I) à d'autres agents actifs. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :
- 35
- les agents améliorant l'activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, et ayant déjà été décrits pour cette activité comme par exemple les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le

- nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle, les dérivés de pyrimidine, comme le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812, les agents favorisant la repousse des cheveux comme ceux
- 5 décrits par la demanderesse dans la demande de brevet européen publiée sous le numéro 0648488 ;
- les agents diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide
  - 10 kojique ou l'hydroquinone ;
  - les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
  - les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthri-noïdes ;
  - 15 - les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
  - les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
  - 20 - les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme par exemple l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhizique ;
  - 25 - les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
  - les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
  - les agents kératolytiques tels que les acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -hydroxycarboxyliques ou  $\beta$ -cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les
  - 30 hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
  - les agents anti-radicaux libres, tels que l' $\alpha$ -tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et
  - 35 ses esters ;
  - les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
  - les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
  - les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle ;

- les extraits d'origine végétale ou bactérienne.

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple le Diazoxyde, la Spiroxazone, des phospholipides comme la  
5 lécithine, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français FR 2 581 542, comme les dérivés de l'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoylé ayant de 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants,  
10 l'anthraline, des caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque et eicosatriénoïque ou leurs esters et amides, la vitamine D et ses dérivés, des extraits d'origine végétale ou bactérienne.

Ainsi, selon un mode particulier, la composition selon l'invention comprend également au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, les  
15 antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les kératolytiques, les anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les antipelliculaires, les antiacnéiques et/ou les agents diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine végétale ou bactérienne.

20 On peut également envisager que la composition comprenant au moins un composé tel que défini précédemment soit sous forme liposomée, telle que notamment décrite dans la demande de brevet WO 94/22468 déposée le 13 octobre 1994 par la société Anti Cancer Inc. Ainsi, le composé encapsulé dans les  
25 liposomes peut être délivré sélectivement au niveau du follicule pileux.

La composition pharmaceutique selon l'invention peut être administrée par voie parentérale, entérale ou encore par voie topique. De préférence, la composition pharmaceutique est administrée par voie topique.

30 Les composés de l'invention présentent des activités inhibitrices de la 5 $\alpha$ -réductase qui ont pu être mises en évidence grâce à un test de screening basé sur l'expression in vitro des isoformes 1 ou 2 de la 5 $\alpha$ -réductase. Les détails de ce tests et les résultats obtenus sont présentés dans les exemples.

35 Ainsi, les composés de formule (I) présentent des activités remarquables qui justifient leur utilisation à titre de médicament, plus particulièrement pour traiter les désordres liés aux androgènes et/ou à une suractivité de la 5 $\alpha$ -réductase.

Les composés de l'invention peuvent être par exemple utilisés pour traiter les carcinomes prostatiques, l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'acné, l'hirsutisme, la sébhorée, l'alopecie androgénique, les chéloïdes et les adhésions, le syndrome polycystique ovarien, le syndrome prémenstruel, le cancer du poumon chez l'homme, la puberté précoce, la maladie de Fox et Fordyce.

Préférentiellement, les composés selon l'invention peuvent être utilisés pour induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou dans le traitement de l'hyperséborrhée et/ou de l'acné.

Ainsi, un troisième objet de l'invention concerne l'utilisation dans une composition cosmétique ou à titre de médicament, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que défini ci-dessus, ce composé ou ce médicament étant destinés à traiter les désordres liés aux androgènes.

Particulièrement, l'invention concerne l'utilisation dans une composition cosmétique ou à titre de médicament, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que défini ci-dessus, ce composé ou ce médicament étant destinés à traiter les désordres liés à une suractivité de la 5 $\alpha$ -réductase.

Ainsi, l'invention a pour objet l'utilisation dans une composition cosmétique ou à titre de médicament, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que défini ci-dessus, ce composé ou ce médicament étant destinés à traiter les carcinomes prostatiques, l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'acné, l'hirsutisme, la séborrhée, l'alopecie androgénique, les chéloïdes et les adhésions, le syndrome polycystique ovarien, le syndrome prémenstruel, le cancer du poumon chez l'homme, la puberté précoce, la maladie de Fox et Fordyce.

Préférentiellement, l'invention a pour objet l'utilisation dans une composition cosmétique ou à titre de médicament, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que défini ci-dessus, ce composé ou ce médicament étant destinés à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou à traiter l'hyperséborrhée et/ou l'acné.

Bien entendu, les composés selon l'invention peuvent être utilisés seuls ou en mélange.

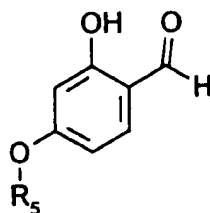
5 Dans le traitement de la chute des cheveux, comme dans celui de la séborrhée ou de l'acné, la composition cosmétique selon l'invention est à appliquer sur les zones à traiter et est éventuellement laissée en contact plusieurs heures et est éventuellement à rincer. On peut, par exemple, appliquer la composition contenant une quantité efficace d'au moins un composé tel que défini précédemment, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement  
10 effectuer un rinçage le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu et/ou la peau, caractérisé par le fait  
15 qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu et/ou la peau, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé tel que défini précédemment, à laisser celle-ci au contact des cheveux et/ou du cuir chevelu et/ou de la peau, et éventuellement à rincer.

20 Le procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des cheveux et/ou de la peau en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect amélioré.

Les composés de l'invention peuvent être synthétisés par des procédés tout à fait  
25 classiques généralement utilisés en synthèse organique. Des exemples détaillés de ces synthèses sont donnés par ailleurs dans les exemples.

Mais à titre d'exemple et de manière très générale, pour obtenir un composé de l'invention substitué en position 4,6, on fait dans une première étape réagir du  
30 2-hydroxy-4-alkoxy benzaldéhyde de formule



avec un bromure d'alkyle de formule



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical  $O-CHR_3R_4$  tel que défini précédemment, et  $R_5$  est tel que défini précédemment  
5 en présence de tétrahydrofurane (THF) anhydre, d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile et d'iodure de tétrabutylammonium.

Après 6 heures d'incubation à température ambiante, le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

10 Par température ambiante on entend une température comprise entre 18°C et 35°C préférentiellement, comprise entre 20°C et 30°C.

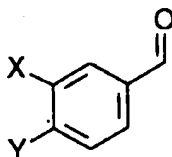
Dans une deuxième étape le composé obtenu à la première étape est mis à réagir en présence de méthylate de sodium et d'azido acétate d'éthyle en présence de méthanol pendant 20 heures à température ambiante.

15 Le composé ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Dans une troisième étape le composé obtenu à la seconde étape est mis à réagir en présence de toluène, à reflux pendant une heure et demi. Le composé ainsi  
20 obtenu est purifié par précipitation.

Dans une quatrième étape, le composé obtenu à la troisième étape est mis à réagir en présence de méthanol, d'acétone et de soude pendant 4 heures. Le composé ainsi obtenu est purifié par précipitation.

25 De même à titre d'exemple et de manière très générale pour obtenir un composé de l'invention substitué en position 5,6, on réalise dans une première étape la nitration du 3-aralcoxy-4-alcoxybenzaldéhyde de formule



30 dans laquelle X et Y sont définis comme précédemment, par l'acide nitrique à température ambiante, pendant un temps compris entre 2h et 12h. Le composé obtenu est isolé par filtration.

35 Dans une deuxième étape le composé obtenu à la 1<sup>ère</sup> étape est mis à réagir en

présence de carbonate de calcium ( $K_2CO_3$ ) avec du phosphonate de triéthyle dans un mélange d'éthanol et diméthoxyéthane à 80°C pendant un temps compris entre 10 à 20 heures. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

5

Dans une troisième étape le composé obtenu à la 2<sup>ème</sup> étape est mis à réagir avec du triéthyle phosphate au reflux pendant un temps compris entre 2 et 6 heures. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

10

Dans une quatrième étape le composé obtenu à la 3<sup>ème</sup> étape est saponifié par la soude dans un mélange acétone / méthanol pendant un temps compris entre 1 à 6 heures à une température comprise entre 20°C et 40°C. Le composé obtenu est purifié par cristallisation.

15

Pour obtenir un composé pour lequel X et Y forment un cycle ou un hétérocycle on fait dans une première étape réagir un aldéhyde aromatique bicyclique en présence de méthylate de sodium, d'azido acétate d'éthyle, et de méthanol.

20

Après plusieurs heures d'incubation à température ambiante, le composé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

25

Dans une deuxième étape le composé obtenu à la première étape est mis à réagir en présence de toluène, à reflux pendant plusieurs heures. Le composé ainsi obtenu est purifié par recristallisation.

25

Dans une troisième étape le composé obtenu à la seconde étape est mis à réagir en présence de méthanol, d'acétone et de soude pendant 4 heures. Le composé ainsi obtenu est purifié par recristallisation.

30

Pour la préparation des composés dans lesquels  $R_2$  n'est pas un atome d'hydrogène, le composé obtenu à la seconde étape est mis en présence d'un halogénure d'alkyle pendant 30 minutes à température ambiante. Le composé alors obtenu est ensuite mis à réagir en présence d'acétone et de soude pendant 1 heure à température ambiante. Le composé ainsi obtenu est purifié par

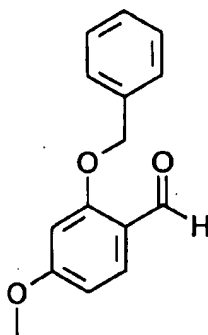
35

recristallisation.

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples qui ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

**Exemple n°1** : synthèse de l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique

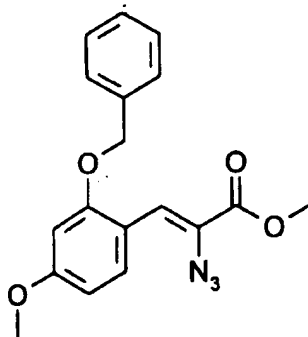
- 5 a) Synthèse du 2-benzyloxy-4-méthoxy-benzaldéhyde de formule :



- 10 Dans un réacteur, on solubilise 1 g de 2-hydroxy-4-méthoxy benzaldéhyde dans 15 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre. On refroidit à 4°C. On ajoute 1,3 équivalents d'hydru de sodium (NaH) à 60% dans l'huile. On laisse réagir 30 minutes pour former l'alcoolate. On ajoute ensuite 1,3 équivalents de bromure de benzyle, et 90 mg d'iodure de tétrabutylammonium. On laisse réagir pendant 6 heures à la température ambiante.
- 15 Après 6h de réaction, on ajoute 50 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>). On fait deux lavages par 50 ml d'éther isopropylique. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et évaporation sous vide et on purifie le composé obtenu sur gel de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 1,1 g ce qui correspond à un rendement de 69%.

20

- b) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-(2-benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-acrylique de formule :

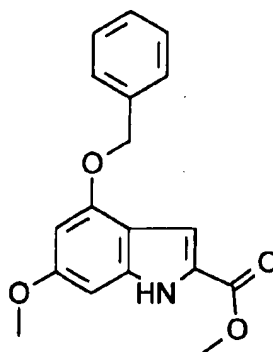




Dans un tricol parfaitement sec, on introduit 2 équivalents de méthylate de sodium en poudre dans 10 ml de méthanol, le tout sous argon. On verse ensuite 1,1 g de 2-benzyloxy-4-méthoxy benzaldéhyde préalablement solubilisés dans 2 ml de méthanol.

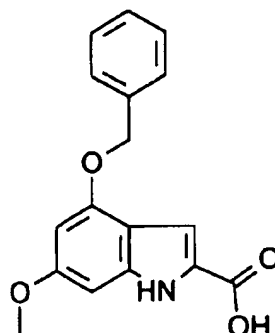
On refroidit à  $-10^{\circ}\text{C}$ . On solubilise 5 équivalents d'azido acétate d'éthyle dans 5 ml de méthanol, et on verse lentement sur la solution de 2-benzyloxy-4-méthoxy benzaldéhyde. On laisse réagir 20 heures après retour à la température ambiante. On dilue le milieu par 100 ml de dichlorométhane, et on fait deux lavages par 50 ml d'eau. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et évaporation sous vide et on purifie le composé obtenu sur gel de silice en utilisant l'heptane comme éluant (gradient d'acétate d'éthyle (AcOEt) jusqu'à 10%). La masse récupérée est de 0,25 g, ce qui correspond à un rendement de 15%.

c) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



On solubilise 0,25 g de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-(2-benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-acrylique dans 10 ml de toluène. On porte au reflux. Après 1h30, on concentre le milieu à sec sous vide et on lave le solide obtenu par 20 ml d'heptane. On obtient un solide. La masse récupérée est de 0,11 g, ce qui correspond à un rendement de 50%.

d) Synthèse de l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



On solubilise 0,11 g de l'ester méthylique de l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 3 ml d'acétone et 2 ml de méthanol. On ajoute ensuite  
 5 6 ml de soude 1N. On laisse réagir 4 heures à température ambiante. On concentre le milieu au rotavapor, et on dilue par 20 ml d'eau. On acidifie à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient un solide marron clair. La masse récupérée est de 700 mg, ce qui correspond à un rendement de 67%.

10 Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants :

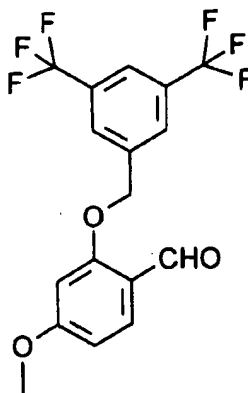
3.66 (3H ; s), 5.0 (2H ; s), 6.1 (1H ; s), 6.27 (1H ; s), 7.25 (6H ; m), 8.66 (1H ; s)

La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

15 Exemple n°2 : synthèse de l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique :

a) Synthèse du 2-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-4-méthoxy-benzaldéhyde de formule :

20

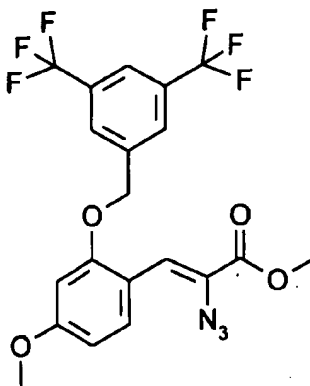


Dans un réacteur, on pèse 1,1 équivalents d'hydruure de sodium (NaH) en dispersion dans l'huile. On ajoute 20 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,95 équivalent de 2-hydroxy-4-méthoxy benzaldéhyde pour former l'alcoolate. On laisse 30 minutes à température ambiante.

- 5 On ajoute 4,2 g de bromure de (3,5-bis-trifluorométhyle) de benzyle. On laisse réagir 1h30 à température ambiante. On verse 25 ml d'une solution saturée bicarbonate de sodium ( $\text{NaHCO}_3$ ) et on fait deux extractions par 20 ml de dichlorométhane. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et on les concentre sous vide afin d'obtenir une huile légèrement rosée. On reprend cette
- 10 dernière dans 15 ml d'heptane, puis dans 20 ml d'éther isopropylique. On obtient 3,6 g de solide blanc cassé, ce qui correspond à un rendement de 74%.

b) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-[2-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-4-méthoxy-phényl]-acrylique de formule :

15



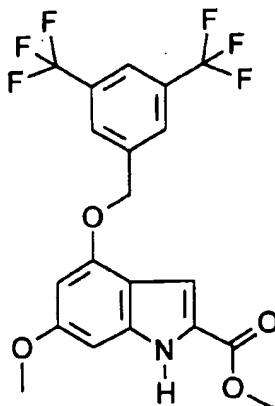
- 20 Dans un réacteur parfaitement séché à l'étuve, on pèse 1 g de méthylate de sodium en poudre. On ajoute 10 ml de méthanol, puis 3,5 g de 2-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-4-méthoxy-benzaldéhyde préalablement solubilisés dans 5 ml de méthanol. On refroidit à 0°C.

On solubilise 4 équivalents d'azido acétate d'éthyle dans 5 ml de méthanol, et on verse ensuite sur le milieu précédent. On laisse réagir au retour à la température ambiante pendant 30 heures.

- 25 On dilue le milieu par 20 ml de dichlorométhane, et on fait deux lavages par 50 ml d'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On concentre à sec sous vide et on purifie l'huile obtenue sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant et en faisant un gradient de méthanol (jusqu'à 2%). La masse récupérée est de 700 mg, ce qui correspond à un rendement de
- 30 12%.

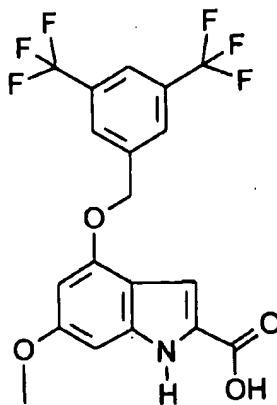
c) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

5



On solubilise 700 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-[2-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-4-méthoxy-phényl]-acrylique dans 25 ml de toluène. On porte à reflux pendant 3 heures. On concentre le milieu à sec sous vide. On obtient un solide jaune clair. On reprend ce dernier dans 10 ml d'éther isopropylique. La masse récupérée est de 460 mg, ce qui correspond à un rendement de 83%.

d) Synthèse de l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



20

On solubilise 450 mg de l'ester méthylique de l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhylbenzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 15 ml d'acétone, puis on ajoute 15 ml de soude 1N. On laisse agiter 4 heures à la température ambiante. On évapore l'acétone sous vide. On dilue le milieu par 10 ml d'eau, et on neutralise à pH = 7 par de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient 300 mg de solide blanc ce qui correspond à un rendement de 69%.

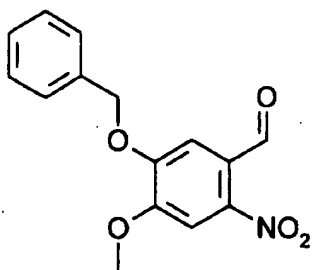
Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ; DMSO)  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants :

3.75 (3H ; s), 5.42 (2H ; s), 6.28 (1H ; s), 6.51 (1H ; s), 6.95 (1H ; s), 8.1 (1H ; s), 8.2 (2H ; s), 11.5 (1H ; s)

La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

Exemple n°3 : synthèse de l'acide 5-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique

a) Synthèse du 5-benzyloxy-4-méthoxy-2-nitro-benzaldéhyde de formule :



20

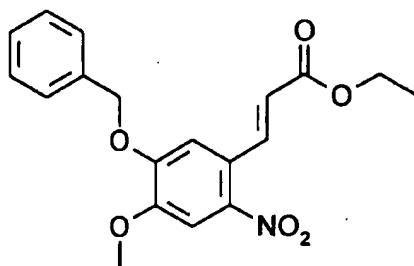
Dans un réacteur, on met en suspension 3 g de 5-benzyloxy-4-méthoxy-benzaldéhyde dans 30 ml d'acide nitrique ( $\text{HNO}_3$ ) à 65%. Le milieu devient plus épais. On laisse réagir 4 heures à température ambiante. Après filtration, on lave le solide obtenu par de l'eau. On reprend le produit dans de l'éther isopropylique puis dans de l'éther de pétrole.

25

La masse récupérée est de 2,5 g, ce qui correspond à un rendement de 69%.

b) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 3-(5-benzyloxy-4-méthoxy-2-nitrophényl)-acrylique de formule :

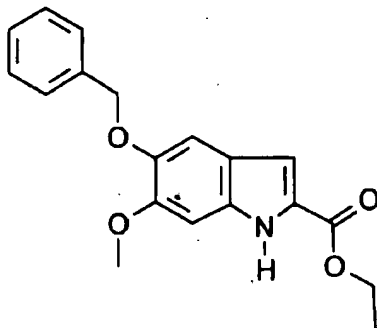
30



On met en suspension 5 équivalents de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) dans 18 ml de diméthoxyéthane et 12 ml d'éthanol absolu. On ajoute 2,4 g de 5-benzyloxy-4-méthoxy-2-nitro-benzaldéhyde et 1 équivalent de phosphonoacétate de triéthyle. On dilue le milieu par la même quantité de diméthoxyéthane que précédemment. On chauffe à 80°C pendant 15 heures. On filtre et on concentre le milieu à sec sous vide. On reprend ce dernier par 60 ml de dichlorométhane et on fait 3 lavages par 30 ml d'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on concentre à sec sous vide et on purifie sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant.

La masse récupérée est de 1,65 g, ce qui correspond à un rendement de 69%.

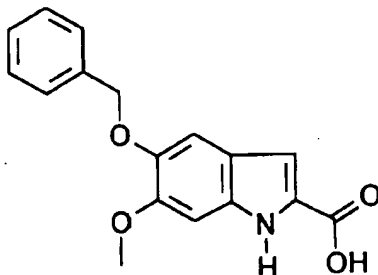
c) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



On met en suspension 1,6 g de l'ester éthylique de l'acide 3-(5-benzyloxy-4-méthoxy-2-nitro-phényl) carboxylique dans 4,5 équivalents de triéthylphosphite, et on porte à reflux pendant 3 heures. On distille le triéthylphosphite résiduel sous vide en chauffant à 70°C. On purifie le résidu obtenu sur colonne de silice en éluant au dichlorométhane.

La masse récupérée est de 850 mg, ce qui correspond à un rendement de 58%.

d) synthèse de l'acide 5-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



5

On solubilise 400 mg de l'ester éthylique de l'acide 5-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 10 ml d'acétone et 5 ml de méthanol. On ajoute 15 ml de soude 1N, et on laisse réagir 3 heures à 30°C. On évapore les solvants sous vide, puis on acidifie la phase aqueuse résiduelle à pH = 2, par de l'acide chlorhydrique concentré. On lave cette dernière par 2x50 ml d'acétate d'éthyle (AcOEt). On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, et on concentre à sec cette dernière. Le résidu obtenu est purifié par reprise au reflux dans de l'éther isopropylique.

La masse récupérée est de 300 mg, ce qui correspond à un rendement de 82%.

15

Les analyses en RMN <sup>1</sup>H (200MHz ; DMSO) δ ppm ont donné les résultats suivants :

3.81 (3H ; s), 5.06 (2H ; s), 6.28 (1H ; s), 6.91 (1H ; dd), 7.19 (1H ; s), 7.32 (1H ; m), 7.4 (2H ; m), 7.47 (2H ; m), 11.47 (1H ; s), 12.58 (1H ; se)

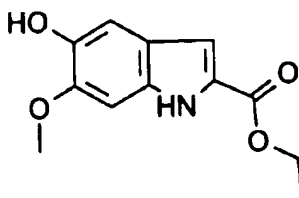
20

La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

Exemple n°4 : synthèse de l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique :

25

a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



On solubilise 4,8 g de l'ester éthylique de l'acide 5-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique, dans 150 ml d'acétate d'éthyle (AcOEt) et 30 ml d'éthanol. On ajoute 4,8 g de Palladium activé (10%) sur charbon et on effectue la débenzylation sous 5 bars d'hydrogène pendant 2h30. On filtre le catalyseur sur

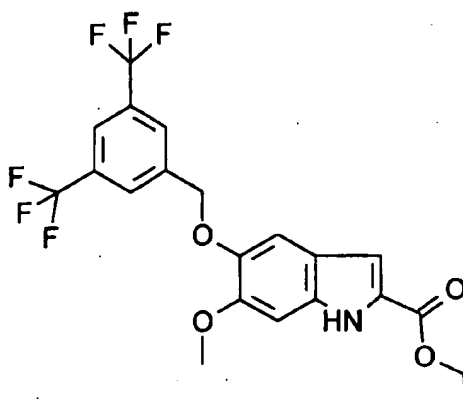
5

célite et on concentre à sec le milieu sous vide. On obtient un solide légèrement gris clair.

La masse récupérée est de 2,55 g, ce qui correspond à un rendement de 72%.

b) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhylbenzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique

10



Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,1 équivalents d'hydru de sodium (NaH) sous argon, et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,3 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à +3°C, et on laisse réagir 30' à cette température, afin de former l'alcoolate.

15

On ajoute ensuite 1,05 équivalents de bromure de 3,5-bis-trifluorométhyle benzyle, toujours à +3°C. On laisse réagir 1h30 à cette température. On ajoute 25 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>) sous agitation pendant 1 heure. On lave deux fois par 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane

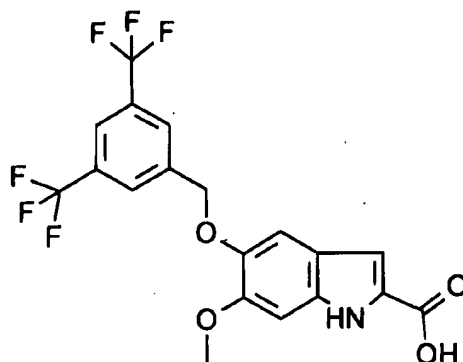
20

25

comme solvant. La masse récupérée est de 220 mg, ce qui correspond à un rendement de 37%.

c) Synthèse de l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhylbenzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :





On solubilise 220 mg de l'ester éthylique de l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-  
 5 benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 10 ml d'acétone et 5 ml de  
 méthanol. On ajoute 15 ml de soude 1N, et on laisse réagir 3 heures à 30°C. On  
 concentre les solvants sous vide, puis on dilue par 5 ml d'eau. On acidifie à pH =  
 2 par de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient un précipité que l'on lave par  
 10 de l'eau. On reprend le solide encore humide dans 50 ml de pentane à reflux  
 pendant 1heure. On filtre sous vide et on obtient 70 mg de solide pour un  
 rendement de 34%.

Les analyses en RMN <sup>1</sup>H (200MHz ; DMSO) δ ppm ont donné les résultats  
 suivants :  
 15 3.81 (3H ; s), 5.27 (3H ; s), 5.27 (2H ; s), 6.91 (1H ; s), 6.95 (1H ; s), 7.24 (1H ; s),  
 8.08 (1H ; s), 8.17 (2H ; s), 11.53 (1H ; s), 12.65 (1H ; s)  
 La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

#### Analyse Élémentaire :

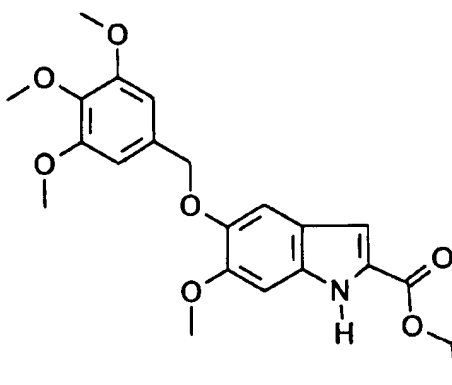
20

	C en %	H en %	N en %	F en %
théorique	52,67	3,02	3,23	26,31
trouvée	52,09	3,11	3,11	26,44

Exemple n°5 : synthèse de l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-  
 indole-2-carboxylique :

25

a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-  
 méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



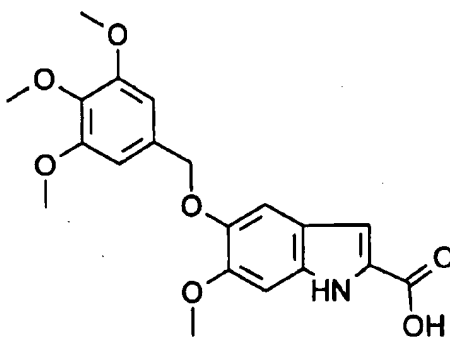
Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,1 équivalents d'hydruure de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF)  
5 anhydre. On ajoute ensuite 0,3 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à +3°C, et on laisse réagir 30 minutes à cette température afin de former l'alcoolate.

On ajoute ensuite 1,05 équivalents de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle, toujours à +3°C. On laisse réagir 1h30 à cette température. On ajoute 10% en  
10 mole de iodure de tétrabutylammonium et on laisse réagir 2 heures supplémentaires. On ajoute alors 25 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>) sous agitation pendant 1 heure. On lave deux fois par 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice en  
15 utilisant le dichlorométhane comme solvant.

La masse récupérée est de 200 mg, ce qui correspond à un rendement de 38%.

b) Synthèse de l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

20



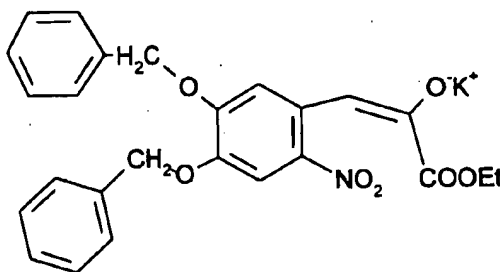
On solubilise 180 mg de l'ester méthylique de l'acide 5-(3,4,5-triméthoxybenzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 15 ml d'acétone et 3 ml de méthanol. On ajoute 15 ml de soude 1N, et on laisse réagir pendant 2 heures à 30°C. On évapore les solvants sous vide et on acidifie la phase aqueuse résiduelle à pH = 2, par de l'acide chlorhydrique concentré. On obtient un solide que l'on purifie par reprise dans l'acétate d'éthyle à température ambiante. La masse récupérée est de 35 mg, ce qui correspond à un rendement de 21%.

Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants : 3.6 (3H ; s), 3.85 (9H ; s), 4.95 (2H ; s), 6.7 (1H ; s), 6.8 (2H ; s), 6.9 (1H ; s), 7.5 (1H ; s), 11.05 (1H ; se)

La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

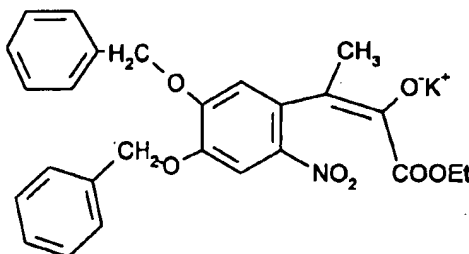
Exemple n°6 : Synthèse de l'acide 5,6-bis-benzyloxy-3-méthyl-1H-indole-2-carboxylique :

a) Synthèse du 2-(4,5-bis-benzyloxy-2-nitro-phényl)-1-éthoxycarbonyl-éthène-1-olate de potassium de formule :



A une suspension de 480 mg (5,7 mmoles) d'éthylate de potassium dans 10 ml d'éther éthylique, on addition sous argon, goutte à goutte 0,78 ml (5,7 mmoles) de diéthylloxalate. Après 30 minutes à température ambiante, on ajoute goutte à goutte 1 g (2,3 mmoles) de 4,5-dibenzyloxy-2-nitrotoluène dans 10 ml de toluène anhydre. Un précipité violet se forme. Le milieu est agité pendant 12 heures à température ambiante, puis le solide violet est filtré, lavé avec de l'éther éthylique, puis séché sous vide. Le solide obtenu (1 g) est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

b) Synthèse du 2-(4,5-bis-benzyloxy-2-nitro-phényl)-1-éthoxycarbonyl-propène-1-olate de potassium de formule :

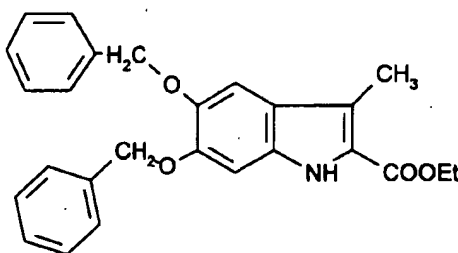


5

1 g de 2-(4,5-bis-benzyloxy-2-nitro-phényl)-1-éthoxycarbonyl-éthenolate de potassium brut est solubilisé dans un mélange de 2 ml de diméthylformamide anhydre et 4 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute 1,8 ml (28 mmoles) d'iodométhane à température ambiante. Après 12 heures le mélange est évaporé sous vide. Le solide obtenu est utilisé directement pour l'étape de cyclisation.

10

c) Synthèse du 5,6-Bis-benzyloxy-3-méthyl-1H-indole-2 carboxylate d'éthyle de formule :

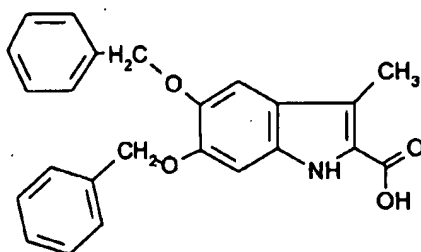


15

2 g de fer en poudre sont mis en suspension dans 15 ml de acide acétique à 60°C. 500 mg (1 mmole) de 2-(4,5-bis-benzyloxy-2-nitro-phényl)-1-éthoxycarbonyl-propène-1-olate de potassium sont ajoutés dans 5 ml d'acide acétique. Le milieu est chauffé à 95°C pendant 3 heures, puis le mélange est refroidi, puis versé sur de la glace et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée. Après purification sur une colonne de silice en utilisant du dichlorométhane comme éluant, on obtient 200 mg (0.5 mmole) de 5,6-bis-benzyloxy-3-méthyl-1H-indole-2 carboxylate d'éthyle avec un rendement de 50%.

25

d) Synthèse de l'acide 5,6-bis-benzyloxy-3-méthyl-1H-indole-2-carboxylique de formule :



200 mg (0.5 mmole) de 5,6-bis-benzyloxy-3-méthyl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle sont chauffés à 80°C dans le mélange de 200 mg (3,7 mmoles) de méthylate de sodium et 10 ml de méthanol. Après 4 heures on ajoute 2 ml d'eau et on chauffe 5 heures à 80°C. Le mélange est refroidi, puis on évapore sous vide. On dilue le milieu avec 10 ml d'eau, et le pH est ajusté à 1-2 avec une solution de HCl concentrée. Le précipité blanc formé est filtré et séché sous vide. On obtient 70 mg de solide blanc avec un rendement de 38%.

Les spectres RMN sont conformes à la structure attendue.

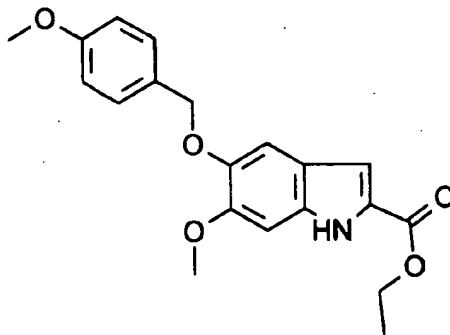
RMN <sup>1</sup>H (500MHz; DMSO) δ ppm : 2.48 (3H ; s), 5.06 (2H ; s), 5.09 (2H ; s), 6.97 (1H ; s), 7.12 (1H ; s), 7.3-7.38 (6H ; m), 7.44-7.48 (4H ; m) 10.58 (1H ; s)

RMN <sup>13</sup>C ( DMSO) δ ppm : 9.96, 70.37, 71.14, 97.09, 104.71, 118.04, 121.40, 122.96, 127.57, 127.69, 127.81, 128.38, 128.44, 128.56, 131.49, 137.41, 137.84,

144.44, 148.98, 163.37

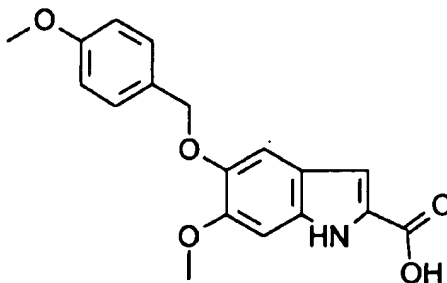
Exemple n°7 : synthèse de l'acide 5-(4-méthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole - 2- carboxylique :

a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-(4-méthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,1 équivalents d'hydruure de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,4 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à 0°C, et on laisse réagir 30 minutes à cette  
5 température, afin de former l'alcoolate. On ajoute ensuite 1,1 équivalents de chlorure de 4-méthoxybenzyle et 10% en mole d'iodure de tétrabutylammonium. On laisse réagir jusqu'au retour à la température ambiante. La réaction est complète après 24 heures. On verse ensuite 50 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>) et on extrait par deux fois 50 ml de  
10 dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la concentre à sec sous vide, et on purifie le résidu obtenu sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 200 mg, ce qui correspond à un rendement de 32%.

15 b) Synthèse de l'acide 5-(4-méthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



20

Dans un réacteur, on solubilise 0,2 g d'ester éthylique de l'acide 6-méthoxy-5-(4-méthoxy-benzyloxy)-1H-indole-2-carboxylique dans 15 ml d'acétone. On ajoute 15  
25 ml de soude 1N, et on laisse réagir à la température ambiante pendant 6 heures. On évapore le solvant sous vide puis on neutralise la phase aqueuse résiduelle par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH de 6. On filtre le solide obtenu et on reprend ce dernier dans l'éther isopropylique. On filtre et on sèche le solide au dessiccateur sous vide. La masse récupérée est de 0,05  
30 g, ce qui correspond à un rendement de 30%.

Les analyses en RMN <sup>1</sup>H (200MHz ; DMSO) δ ppm ont donné les résultats suivants :

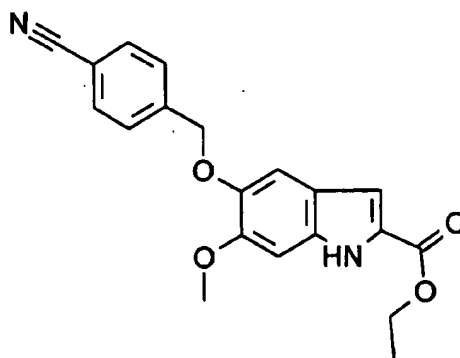
3.8 (6H ; d), 5.1 (2H ; s), 6.9 (4H ; m), 7.2 (1H ; s), 7.4 (2H ; d), 11.6 (1H ; s), 12.7 (1H ; s).

La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

- 5 **Exemple n°8** : synthèse de l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique :

a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :

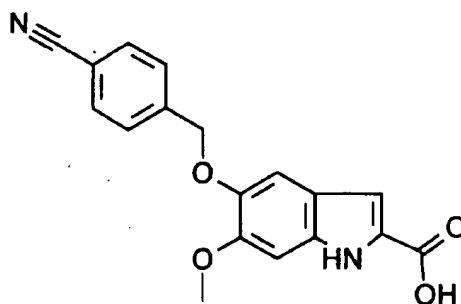
10



Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,6 équivalents d'hydrure de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,3 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à 0°C, et on laisse réagir 30 minutes à cette température afin de former l'alcoolate. On ajoute ensuite 1,3 équivalents de bromure de 4-cyano benzyle et on laisse réagir jusqu'au retour à la température ambiante, avec agitation pendant 1h30 . On verse ensuite 50 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>) et on extrait par deux fois 50 ml de dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la concentre à sec sous vide et on purifie le résidu obtenu sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 230 mg, ce qui correspond à un rendement de 50%.

25

b) Synthèse de l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



Dans un réacteur, on solubilise 0,230 g d'ester éthylique de l'acide 5-(4-cyano-  
benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 10 ml d'acétone et 5 ml de  
5 méthanol. On ajoute ensuite 10 ml de soude 1N. La réaction est complète en  
1h30. On évapore les solvants sous vide et on acidifie la phase aqueuse  
résiduelle par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH  
de 1. On purifie le composé obtenu par solubilisation dans l'éthanol et  
précipitation dans l'eau sous agitation. La masse récupérée est de 0,05 g, ce qui  
10 correspond à un rendement de 25%.

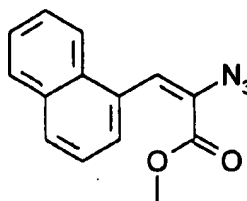
Les analyses en RMN <sup>1</sup>H (200MHz ; DMSO) δ ppm ont donné les résultats  
suivants :

3.8 (3H ; s), 5.1 (2H ; s), 7 (3H ; t), 7.6 (2H ; d), 7.9 (2H ; d), 11.7 (1H ; s).

15 La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

Exemple n°9 : synthèse de l'acide 3-H-benzo[E] indole-2-carboxylique :

a) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-naphtalène-1-yl-  
acrylique de formule :

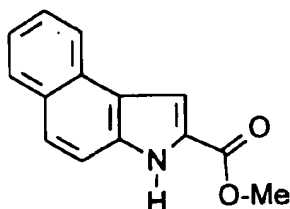


Dans un réacteur, on introduit 20 ml de méthylate de sodium en solution à 30%.  
On refroidit à 0°C, puis on ajoute lentement 5 g de naphthaldéhyde sous argon. On  
25 ajoute ensuite goutte à goutte 8,3 g d'azido acétate d'éthyle, dilués dans 10 ml de  
méthanol. On laisse réagir 5 heures à 0°C. On ajoute 50 ml d'eau à la réaction et  
on extrait par 2 x 30 ml de dichlorométhane. On sèche la phase organique sur



sulfate de sodium et on évapore à sec sous vide et on purifie le produit obtenu sur colonne de silice en utilisant du dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 4 g ce qui correspond à un rendement de 70%.

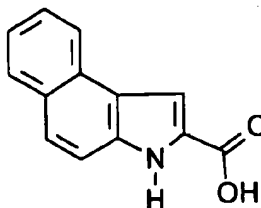
- 5           b) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique de formule :



- 10       Dans un réacteur, on solubilise 3 g d'ester méthylique de l'acide 2-azido-3-naphtalène-1-yl-acrylique, dans 20 ml de toluène. On porte le mélange à reflux pendant 3 heures. On évapore le solvant sous vide puis on reprend le résidu dans 20 ml d'heptane chaud. On obtient un solide qui précipite. On filtre et on sèche le solide au dessiccateur sous vide. La masse récupérée est de 3,1 g ce qui correspond à un rendement de 89%.

15

- c) Synthèse de l'acide 3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique de formule :



- 20       Dans un réacteur, on solubilise 1 g d'ester méthylique de l'acide 3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique, dans 10 ml de méthanol et 20 ml d'acétone. On ajoute ensuite 50 ml de soude 1N. On laisse réagir 1h30 à température ambiante. On évapore les solvants sous vide et on acidifie la phase aqueuse résiduelle en ajoutant de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH de 1. On  
25       filtre le solide et on le recristallise dans un mélange eau/éthanol. La masse récupérée est de 0,5 g ce qui correspond à un rendement de 53%.

Les analyses en RMN <sup>1</sup>H (200MHz ; DMSO) δ ppm ont donné les résultats suivants :

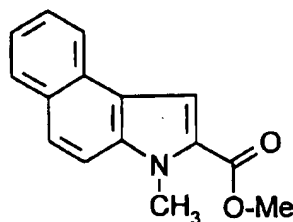
- 30       7.75 (5H ; m), 8.1 (1H ; d), 8.5 (1H ; d), 12.3 (1H ; s), 13.1 (1H ; s)

Analyse Élémentaire :

	C en %	H en %	N en %	O en %
théorique	73.92	4.29	6,63	15.15
trouvée	73.58	4,23	6.52	15.15

5 Exemple n°10 : Synthèse de l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique :

a) Synthèse de l'ester méthylique de l'acide 3-méthyl-3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique de formule :

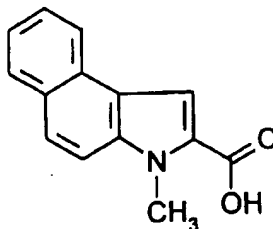


10

Dans un réacteur on introduit 1,1 équivalents d'hydruure de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute 0,1 g d'ester méthylique de l'acide 3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique et on laisse sous agitation jusqu'à obtention d'un milieu homogène. On ajoute ensuite 0,1 ml d'iodure de méthyle, et on laisse réagir à température ambiante. La réaction est complète en 30 minutes. On ajoute ensuite 30 ml d'une solution saturée en NaCl puis on extrait par deux fois 50 ml de dichlorométhane. On concentre la phase organique à sec sous vide. La masse récupérée est de 0,11 g ce qui correspond à un rendement de 100%.

20

b) Synthèse de l'acide 3-méthyl-3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique de formule :



25

Dans un réacteur, on solubilise 0,1 g d'ester méthylique de l'acide 3-méthyl-3-H-benzo [E] indole-2-carboxylique dans 7 ml d'acétone. On ajoute ensuite 10 ml de soude 1N. On laisse réagir à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant sous vide et on neutralise la phase aqueuse résiduelle en portant le pH à 6 par addition d'acide chlorhydrique concentré. Le solide obtenu est lavé plusieurs fois par de l'eau.

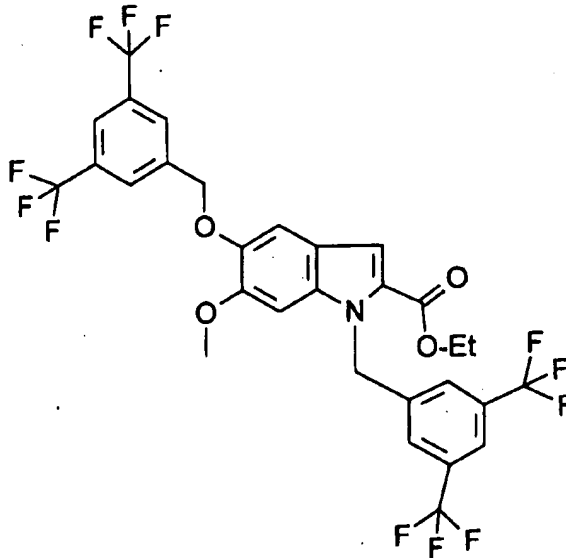
La masse récupérée est de 0,057 g ce qui correspond à un rendement de 61%.

Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ; DMSO)  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants :

7.35 (2H ; m), 7.7 (4H ; m), 8.2 (1H ; d), 12.7 (1H ; s)

Exemple n°11 : synthèse de l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique :

a) Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



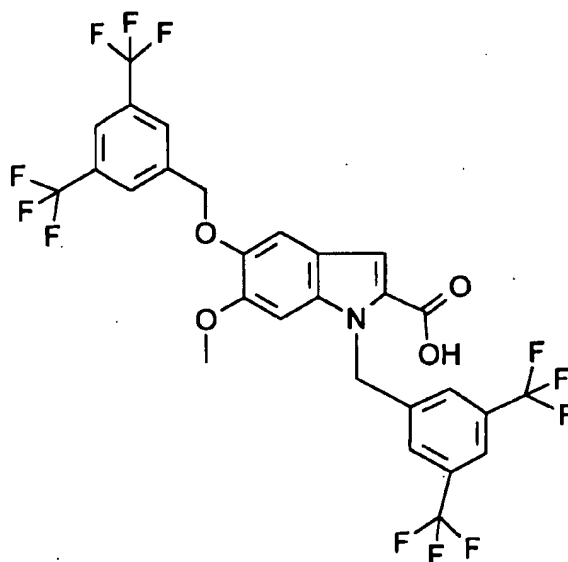
20

Dans un réacteur préalablement séché à l'étuve, on introduit 1,6 équivalents d'hydru de sodium (NaH) sous argon et 5 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. On ajoute ensuite 0,3 g de l'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique à +3°C, et on laisse réagir 30 minutes à cette température afin de former l'alcoolate. On ajoute ensuite 1,4 équivalents de

25

bromure de 3,5-bis-(trifluorométhyle)-benzyle et on laisse réagir à cette température pendant 1h30. On verse ensuite 50 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium ( $\text{NaHCO}_3$ ) et on extrait par deux fois 50 ml de dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la concentre à sec sous vide et on purifie le résidu obtenu sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. La masse récupérée est de 200 mg ce qui correspond à un rendement de 40%.

b) Synthèse de l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique de formule :



Dans un réacteur, on solubilise 0,2 g d'ester éthylique de l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans 10 ml d'acétone et 5 ml de méthanol. On ajoute ensuite 10 ml de soude 1N. On laisse réagir 2 heures à température ambiante. On évapore sous vide les solvants et on acidifie la phase aqueuse résiduelle par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH de 3. On purifie par reprise dans l'éther isopropylique. La masse récupérée est de 0,08 g ce qui correspond à un rendement de 45%.

Les analyses en RMN  $^1\text{H}$  (200MHz ; DMSO)  $\delta$  ppm ont donné les résultats suivants :

3.8 (3H ; s), 5.3 (2H ; s), 6.2 (2H ; s), 7.2 (3H ; t), 8.0 (6H ; m)

La structure du composé obtenu est conforme à la structure attendue.

**Exemple n°12 : évaluation de l'effet inhibiteur des composés de l'invention sur les**  
5 **5 $\alpha$ -réductases de types 1 et 2 :**

Les séquences codantes (Acides désoxyribonucléiques complémentaires : cDNA)  
de la 5 $\alpha$ -réductase 1 et de la 5 $\alpha$ -réductase 2 ont été clonées dans le vecteur  
d'expression eucaryote pSG5 (Stratagene). Les enzymes ont été surexprimées  
10 après transfection transitoire de cellules COS7 (ATCC, CRL1651).

Les cDNAs de la 5 $\alpha$ -réductase 1 et de la 5 $\alpha$ -réductase 2 ont été obtenus par  
transcription inverse et réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase chain  
reaction : PCR) à l'aide d'amorces spécifiques à partir d'ARN total de testicules  
humains (vendu par la société Clontech).

15 Les amorces utilisées pour obtenir le cDNA de la 5 $\alpha$ -réductase 1 sont :

Brin + : 5' CCCAGCCCTGGCGATGGCAAC 3',

Brin - : 5' GGATATTCAACCTCCATTTCAG 3'.

Les amorces utilisées pour obtenir le cDNA de la 5 $\alpha$ -réductase 2 sont :

Brin + : 5' GCGATGCAGGTTTCAGTG 3',

20 Brin - : 5' ATTGTGGGAGCTCTGCT 3'.

Par des techniques classiques de génie génétique, le cDNA de la 5 $\alpha$ -réductase 1  
obtenu a été inséré au site BamHI de pSG5 et celui de la 5 $\alpha$ -réductase 2 au site  
EcoRI (voir Magnatis et col., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor, 1989)

25 Les clones positifs (recombinants) ont été identifiés par la technique d'hybridation  
avec une sonde froide (Plex luminescent kits, Millipore) et cartographiés par  
digestions enzymatiques et séquençage partiel.

Après transfection transitoire les cellules COS7 sont lysées dans un tampon  
30 Tris-HCl 10 mM, pH=7 / 150 mM KCl / 1 mM EDTA par 3 cycles de  
congélation/décongélation. L'homogénat est centrifugé à 100 000 g pendant 1  
heure. Les culots contenant la 5 $\alpha$ -réductase 1 ou la 5 $\alpha$ -réductase 2 sont repris  
dans un tampon phosphate 40 mM, pH 6.5 ou citrate 40 mM, pH 5.5  
respectivement pour la 5 $\alpha$ -réductase 1 ou 5 $\alpha$ -réductase 2.

35 5  $\mu$ g de protéines ainsi obtenues sont incubés dans un puits d'une plaque 96 puits  
(NUNC) en présence de 1 nM de <sup>14</sup>C-Testostérone (Amersham) et de 5 mM de  
Nicotinamide Adenosine Dinucleotide Phosphate, forme réduite (NADPH) (Sigma)  
dans le tampon correspondant (tampon phosphate 40 mM, pH 6.5 ou citrate 40

- mM, pH 5.5 respectivement pour la 5 $\alpha$ -réductase 1 ou 5 $\alpha$ -réductase 2) pendant 50 minutes à 37°C après addition des produits à tester.
- Les produits à tester sont ajoutés aux concentrations de 10<sup>-4</sup> M à 10<sup>-10</sup> M, dilués dans du tampon phosphate 40 mM, pH 6.5 ou citrate 40 mM, pH 5.5 respectivement pour la 5 $\alpha$ -réductase 1 ou 5 $\alpha$ -réductase 2.
- Les mélanges réactionnels sont ensuite déposés directement sur un plaque de silice (HPTLC, 60F 254, Merck) et soumis à une chromatographie (solvant = 10% diéthyléther, 90% dichlorométhane). Ils sont ensuite analysés par autoradiographie digitale (Digital Autoradiography, Berthold).
- On mesure l'inhibition de l'activité des isoenzymes en calculant le pourcentage de dihydrotestostérone formée à partir de <sup>14</sup>C-testostérone par rapport à un témoin non traité.
- Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

ex	X	Y	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	5 $\alpha$ -réductases : IC50	
						Type I ( $\mu$ M)	Type II (nM)
1	OCH <sub>2</sub> Ph	H	-OMe	H	H	1-4	>100 000
2	OCH <sub>2</sub> Ph(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-OMe	H	H	10	>100 000
3	H	OCH <sub>2</sub> Ph	-OMe	H	H	1	1
4	H	OCH <sub>2</sub> Ph(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OMe	H	H	0.5	1-5
5	H	OCH <sub>2</sub> Ph(OMe) <sub>3</sub>	-OMe	H	H	>100	10
6	H	OCH <sub>2</sub> Ph	-OCH <sub>2</sub> Ph	Me	H	>100	1000
7	H	OCH <sub>2</sub> Ph (OMe)	-OMe	H	H	1-5	10
8	H	OCH <sub>2</sub> Ph(CN)	-OMe	H	H	5	40
9	Ph		H	H	H	3	6000
10	Ph		H	H	Me	0,5	10000

- Ph = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; Me = -CH<sub>3</sub>

- Les composés des exemples 1 et 2 présentent une spécificité très marquée vis-à-vis de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1.
- Les composés des exemples 3, 4, 7 et 8 sont de très bons inhibiteurs des deux types de 5 $\alpha$ -réductase.

Le composé de l'exemple 5 présente une spécificité plus marquée pour la 5 $\alpha$ -réductase de type 2.

Le composé de l'exemple 6 est un inhibiteur moyen avec une spécificité plus marquée pour le type I.

5 Exemple n°13 : Exemples de compositions contenant un dérivé indole-carboxylique.

Ces compositions sont obtenues par les techniques habituelles couramment utilisées en cosmétique ou en pharmacie.

Gel niosomé :

10	Chimexane NS <sup>o</sup>		1,800 g
	Stéaroylglutamate monosodique		0,200 g
	Composé de l'exemple 1		1,000 g
	Carbomer		0,200 g
	Triéthanolamine	qs	pH = 7
15	Conservateurs	qs	
	Parfums	qs	
	Eau déminéralisée	qsp	100,000 g

On applique ce gel sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour.

20

Lotion antichute :

	Composé de l'exemple 4		2,000 g
	Propylène glycol		30,000 g
	Alcool éthylique		40,500 g
25	Eau	qsp	100,000 g

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

30 Lotion antichute épaissie :

	Composé de l'exemple 9		5,000 g
	Kawaïne		2,000 g
	Hydroxypropylcellulose (Klucel G de la société Hercules)		3,500 g
	Alcool éthylique	qsp	100,000 g

35

On applique cette lotion épaissie sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

Lotion niosomée :

	Chimexane NL®	0,475 g
	Cholestérol	0,475 g
	Stéaroylglutamate monosodique	0,050 g
5	Composé de l'exemple 10	2,000 g
	Conservateurs	qs
	Colorants	qs
	Parfum	qs
	Eau déminéralisée	qsp 100,000 g

10

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

lotion antichute :

15	Composé de l'exemple 4	2,500 g
	Monométhyléther de propylèneglycol (Dowanol PM de Dow Chemical)	20,000 g
	Hydroxypropylcellulose (Klucel G de la société Hercules)	3,000 g
	Alcool éthylique	40,000 g
	Minoxidil	2,000 g
20	Eau	qsp 100,000 g

On applique cette lotion épaissie sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

25 Lotion antichute :

	Composé de l'exemple 9	0,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Alcool isopropylique	qsp 100,000 g

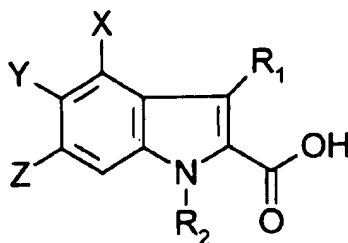
30 On applique 1 ml de cette lotion sur le cuir chevelu, à la fréquence de une à deux fois par jour.

35 Avec chacune des compositions décrites dans les exemples ci-dessus, on a constaté, après plusieurs mois de traitement et selon les sujets traités, un ralentissement de la chute des cheveux et/ou un effet repousse.



## REVENDEICATIONS

1. Dérivé indole-carboxylique répondant à la formule générale (I) :



Formule I

dans laquelle X et Y

- représentent un atome d'hydrogène ou un radical  $-O-CHR_3R_4$ , dans lequel  $R_3$  est un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons et  $R_4$  est un radical phényle éventuellement substitué ou encore un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons, ou  $R_3$  et  $R_4$  pris ensemble forment avec l'atome de carbone un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 chaînons ;
- étant entendu que X et Y ne peuvent être simultanément soit un atome d'hydrogène soit un radical  $-O-CHR_3R_4$  ;
- ou forment pris ensemble, avec les 2 atomes de carbone les portant, un cycle ou un hétérocycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone ;

- Z représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-O-R_5$  dans lequel  $R_5$  est un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$  ;
- $R_1$ , représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$ , éventuellement substitué ;
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  ou un radical  $-CHR_3R_4$ , dans lequel  $R_3$  et  $R_4$  ont les définitions précédentes ;

ou ses esters ou ses isomères optiques, seuls ou en mélange en toutes proportions, ses formes acylées ou encore ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que  $R_1$  est un radical alkyle en  $C_1 - C_6$  éventuellement substitué.

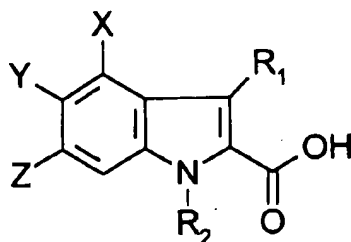
3. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait

que  $R_1$  est un radical aralkyle en  $C_6 - C_{12}$  éventuellement substitué.

4. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que  $R_2$  est un radical alkyle en  $C_1 - C_8$ .
5. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que quand  $R_3$  ou  $R_4$  indépendamment l'un de l'autre sont un radical phényle éventuellement substitué, celui-ci est substitué par un groupement cyano ( $-CN$ ), un groupement trifluorométhyle ( $-CF_3$ ), un radical méthoxy ( $-O-CH_3$ ) ou un atome d'halogène.
- 10 6. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que quand  $R_3$  ou  $R_4$  indépendamment l'un de l'autre sont un hétérocycle celui-ci est choisi parmi la pyridine, la quinoline, l'imidazole, le benzimidazole, le tétrahydrofuranne ou le furanne.
- 15 7. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que  $R_5$  est un radical alkyle en  $C_1 - C_8$ .
8. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que  $R_5$  est un radical aralkyle en  $C_8 - C_{12}$ .
- 20 9. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :
- l'acide 4-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
 l'acide 4-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
 25 l'acide 5-benzyloxy-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
 l'acide 5-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
 l'acide 5-(3,4,5-triméthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
 l'acide 5,6-bis-benzyloxy-3-méthyl-1H-indole-2-carboxylique,  
 l'acide 5-(4-méthoxy-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
 30 l'acide 5-(4-cyano-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
 l'acide 1-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-5-(3,5-trifluorométhyl-benzyloxy)-6-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique,  
 l'acide 3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
 l'acide 3-méthyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
 35 l'acide 3-benzyl-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique,  
 l'acide 3-(3,5-bis-trifluorométhyl-benzyl)-3H-benzo [E] indole-2-carboxylique.

10. Composition comprenant au moins un composé de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 19.
- 5 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à un usage cosmétique ou pharmaceutique.
- 10 12. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 10 ou 11, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) en une quantité représentant de 0,001% à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 2% du poids total de la composition.
- 15 13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 10 ou 11, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) en une quantité représentant de 0,001% à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 5% du poids total de la composition.
- 20 14. Composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisée par le fait qu'elle comprend également au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les kératolytiques, les anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les antipelliculaires, les antiacnéiques et/ou les agents diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine végétale ou bactérienne.
- 25 15. Composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à traiter les désordres liés à une suractivité de la 5 $\alpha$ -réductase.
- 30 16. Composition selon la revendication 15, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à traiter les désordres androgéno-dépendants.
- 35 17. Composition selon la revendication 16, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à traiter la séborrhée et/ou l'acné et/ou l'hirsutisme et/ou l'alopecie androgénétique.

18. A titre de médicaments les composés de formule générale (I)



Formule I

5 tels que définis dans les revendications 1 à 9.

19. Utilisation dans une composition cosmétique ou à titre de médicament, d'une  
quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel  
que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ce composé ou ce  
10 médicament étant destinés à traiter les désordres liés aux androgènes

20. Utilisation dans une composition cosmétique ou à titre de médicament, d'une  
quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel  
que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ce composé ou ce  
15 médicament étant destinés à traiter les désordres liés à une suractivité de la  
5 $\alpha$ -réductase.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 19 ou 20, caractérisée  
par le fait que le composé ou le médicament sont destinés à traiter les carcinomes  
20 prostatiques, l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'acné, l'hirsutisme, la  
séborrhée, l'alopécie androgénique, les chéloïdes et les adhésions, le syndrome  
polycystique ovarien, le syndrome prémenstruel, le cancer du poumon chez  
l'homme, la puberté précoce, la maladie de Fox et Fordyce.

22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisée par  
le fait que le composé ou le médicament sont destinés à induire et/ou stimuler la  
croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou à traiter l'hyperséborrhée  
et/ou l'acné.

23. Procédé de traitement cosmétique de la peau, des cheveux et/ou du cuir  
30 chevelu, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le  
cuir chevelu et/ou sur la peau, une composition cosmétique telle que définie dans  
l'une quelconque des revendications 10 à 12 ou 14 ou 16, à laisser celle-ci au  
contact de la peau, des cheveux et/ou du cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X,D	HOLT, DENNIS A. ET AL: "Benzophenone- and Indolecarboxylic Acids: Potent Type-2 Specific Inhibitors of Human Steroid 5.alpha.-Reductase" J. MED. CHEM. (1995), 38(1), 13-15 CODEN: JMCMAR;ISSN: 0022-2623, 1995, XP002068506 * tableau 2 *	1-23
X	KITA, YASUYUKI ET AL: "Total synthesis of discorhabdin C: a general aza spiro dienone formation from O-silylated phenol derivatives using a hypervalent iodine reagent" J. AM. CHEM. SOC. (1992), 114(6), 2175-80 CODEN: JACSAT;ISSN: 0002-7863, 1992, XP002068507 * page 2176, scheme II *	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 3, 17 juillet 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 23331, BUBNOVA, E. ET AL: "Synthesis of eumelanin pigment precursors. I. Isomeric indolic acids" XP002068509 * abrégé * & SB. LEK. (1988), 90(8-9), 227-33 CODEN: SBLEA2;ISSN: 0036-5327, 1988,	1
X	EP 0 239 826 A (OREAL S. A., FR.) 7 octobre 1987 * page 4, composés 9,10 *	1
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
18 juin 1998		De Jong, B
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 7, 18 août 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 58582, NANTKA-NAMIRSKI, PAWEL ET AL: "Derivatives of 2-carbethoxyindole. III. Products of amidation and alkylation of 5-benzyloxy- and 5-methoxy-2-carbethoxyindole" XP002068510 * abrégé * & ACTA POL. PHARM. (1974), 31(5), 569-76 CODEN: APPHAX, 1974,	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, no. 5, 29 janvier 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 21765, KEGLEVIC, DINA ET AL: "Synthesis of serotonin carbon-14 labeled in the ring (5-hydroxytryptamine-3-14C)" XP002068511 * abrégé * & J. LABELLED COMPD. (1967), 3(2), 144-8 CODEN: JLCAAI, 1967,	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
18 juin 1998		De Jong, B
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée				
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes					
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4 janvier 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5930, PARTSVANIYA, D. A. ET AL: "Indole derivatives. 128. Synthesis and properties of 5,6- and 4,5-(ethylenedioxy)indoles" XP002068512 * 2,3-dihydro-7H-1,4-dioxino[2,3-e]indole- 8-carboxylic acid (RN=111506-25-3) * & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1986), (12), 1624-8 CODEN: KGSSAQ;ISSN: 0453-8234, 1986, ---	1				
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 92, no. 19, 12 mai 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 163872, SUVOOROV, N. N. ET AL: "Some results of studies of synthesis methods and properties of isomeric pyrroloquinolines" XP002068513 * abrégé * & TR. - MOSK. KHIM.-TEKHNOL. INST. IM. D. I. MENDELEEVA (1977), 94, 23-31 CODEN: TMKIAT;ISSN: 0371-9723, 1977, ---	1				
X	HOSMANE, R. S. ET AL: "Synthesis of benz[e]indole and benz[g]indole carboxaldehydes" J. HETEROCYCL. CHEM. (1974), 11(1), 29-32 CODEN: JHTCAD, 1974, XP002068508 * composés X, XIV, XVI, XVIII * * page 29 * --- -/-	1				
Date d'achèvement de la recherche		Examineur				
18 juin 1998		De Jong, B				
<table border="0"><tr><td>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</td><td>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</td></tr><tr><td>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</td><td></td></tr></table>			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant					
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire						

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)



**INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

# RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2768146

N° d'enregistrement  
national

FA 546720  
FR 9711076

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DE 22 03 542 A (BOEHRINGER MANNHEIM G.M.B.H.) 16 août 1973 * page 7; revendication 1 *	1
A	WO 94 22821 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO ;OKADA SATOSHI (JP); SAWADA KOZO (JP);) 13 octobre 1994 * revendication 1 *	1-23
E	WO 97 35572 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;THOMPSON SCOTT K (US); HALBERT STACIE M ( ) 2 octobre 1997 * revendication 1 * -----	1
		<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)</b>
<b>Date d'achèvement de la recherche</b> <b>18 juin 1998</b>		<b>Examineur</b> <b>De Jong, B</b>
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		